

FACULTE MIXTE
DE
MEDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

No 7

Essais thérapeutiques avec la Vitamine C dans l'encéphalite psychosique aiguë et azotémique

THESE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Marseille

LE 5 AVRIL 1941

PAR

Joachim GRUNBLATT

Né le 26 octobre 1910 à Kolomyja (Pologne)

Ex-interne des hospices d'Hyères et de La Seyne

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs
de la Thèse

MM. ROGER
MOSINGER
ALLIEZ
MERLAND

Président

Assesseurs

Imprimerie M. Leconte
98, Cours Lieutaud
Marseille
1941

**Essais thérapeutiques avec la Vitamine C
dans l'encéphalite psychosique aiguë
et azotémique**

FACULTÉ MIXTE
DE,
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

No

Essais thérapeutiques avec la Vitamine C dans l'encéphalite psychosique aiguë et azotémique

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Marseille

LE 5 AVRIL 1941

PAR

Joachim GRUNBLATT

Né le 26 octobre 1910 à Kolomyja (Pologne)

Ex-interne des hospices d'Hyères et de La Seyne

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs
de la Thèse

MM. ROGER
MOSINGER
ALLIEZ
MERLAND

Président

Assesseurs

Imprimerie M. Leconte
98, Cours Lieutaud
Marseille
1941

PERSONNEL DE LA FACULTE MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Doyen : Lucien CORNIL

Assesseur : A. CHEVALLIER

Doyen honoraire : L. IMBERT

Professeurs honoraires : MOITESSIER, CASSOUTE

Chargés de Cours honoraires : TIAN, BRUN

Secrétaire : J. COMTE

Bibliothécaire : Mme PEROL

Professeurs

Anatomie	CORSY
Anatomie pathologique et Pathologie expérimentale	CORNIL
Bactériologie	ROUSLACROIX
Chimie analytique et hydrologie	RIMATTEI
Chimie médicale	ROCHE
Clinique chirurgicale	FIOLLE
Clinique chirurgicale	BOURDE
Clinique exotique	HECKENROTH.
Clinique des maladies nerveuses	ROGER
Clinique médicale	AUDIBERT
Clinique médicale	MATTEI
Clinique Médicale	MONGES
Clinique médicale infantile	GIRAUD
Clinique obstétricale	VAYSSIÈRE
Clinique ophtalmologique	AUBARET
Clinique Oto-Rhino-Laryngologique	BREMOND
Clinique urologique	CHAUVIN
Histoire naturelle	GABRIEL
Histologie	ROMIEU
Hygiène générale et coloniale	VIOLLE
Médecine légale	MOSINGER
Parasitologie	JOYEUX
Pathologie interne	N.
Pharmacodynamie et Matière médicale	F. MERCIER
Pharmacie	VIGNOLI
Physiologie	COTTE
Physique	CHEVALLIER
Thérapeutique	N.
Stomatologie (Professeur sans chaire)	BELTRAMI
Physiologie (Professeur sans chaire)	MALMEJAC

Chargé de cours

Clinique dermatologique VIGNE



Agrégés en exercice

MM. SAUTET
DUBOULOZ
PIERI
MOIROUD
BERTHIER
POINSO
JAYLE
BALANSARD
BRAHIC
FIGARELLA

MM.
ARNOUX
CHOSSON
DELPHAUT
IMBERT
PAILLAS
AUDIER
DOR
RECORDIER
SALMON

Chargés des fonctions d'agrégé

Chimie médicale DERRIEN

Chargés de Cours complémentaire

Anatomie descriptive et topographique SALMON
Chimie minérale ARNOUX
Clinique des maladies contagieuses PERIOT
Médecine opératoire DOR
Microbiologie BOYER
Neuro-Chirurgie ARNAUD
Pharmacie Chimique DELPHAUT
Obstétrique CHOSSON
Pharmacodynamie et Chimiothérapie DELPHAUT
Psychiatrie ALLIEZ
Toxicologie GUILLOT



Digitized by the Internet Archive
in 2026

MEIS ET AMICIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ROGER
PROFESSEUR DE CLINIQUE NEUROLOGIQUE

*Qui nous fait le grand honneur d'accep-
ter la présidence de notre thèse.
Hommage de respectueuse gratitude.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MOSINGER

*En témoignage de notre sincère recon-
naissance,*

A NOTRE JURY DE THÈSE

Respectueux hommage.

A MONSIEUR LE DOCTEUR MERLAND,
MÉDECIN CHEF DE L'HOPITAL PSYCHIATRIQUE DE MARSEILLE

*Hommage respectueux pour l'honneur
qu'il nous fait en acceptant de faire partie
de notre Jury de Thèse.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR OLLIVIER

*Notre amitié et gratitude pour nous
avoir inspiré le sujet de cette thèse.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR M. SCHACHTER

*Témoignage de reconnaissance pour ses
conseils, qui nous ont permis de mener ce
travail à bien.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. VERNIER
CHÉF DU SERVICE DE CHIRURGIE DE L'HOPITAL D'HYÈRES

*Qui a bien voulu nous accueillir dans
son service, nous prodiguer, en toutes cir-
constances, ses conseils éclairés et son
enseignement fécond.*

Notre vive reconnaissance.

A MESSIEURS LES DOCTEURS :
MALARTIC, VILLECHAISE ET JEAN,
CHIRURGIENS DES HOPITAUX DE TOULON

*J'ai gardé de leur enseignement le meil-
leur souvenir et tiré le plus grand profit.*

*Puissent-ils trouver ici les sincères et
respectueux remerciements que je leur
dois.*

A MESSIEURS LES DOCTEURS MAZEN ET THOLANCE,
CHIRURGIENS DE L'HOPITAL DE LA SEYNE

*Dont j'ai été très peu de temps l'interne,
mais dont j'ai gardé un excellent souvenir.*

Préambule

L'encéphalite psychosique présente un grand intérêt, non seulement pour le neurologue ou le psychiatre, mais aussi pour le simple praticien, étant donné son caractère de maladie générale.

Nous donnerons un court aperçu de la clinique et de l'anatomo-pathologie de l'affection, pour nous appesantir davantage sur la question de son traitement par la vitamine C. Nous verrons ensuite l'impotance grandissante de la vitamino-thérapie C, en neurologie et en psychiatrie.

Les essais thérapeutiques avec la vitamine C dans quelques cas d'encéphalite psychosique, effectués par M. le médecin chef du Centre d'Hygiène Mentale de Marseille, le docteur Merland, en collaboration avec M. Ollivier, ne relèvent pas du domaine de l'empirisme, mais ont une réelle base biochimique.

Les études sur les vitamines viennent apporter leur contribution au problème si complexe des maladies mentales. Elles posent de nouvelles questions qu'elles aideront peut-être un jour à résoudre. Elles démontreront une fois de plus que le problème de la maladie mentale ne réclame pas seulement l'étude du cerveau et du système nerveux, mais met en cause l'organisme dans son ensemble. (Bersot.)



Introduction

L'entité morbide de l'encéphalite psychosique décrite par Marchand se caractérise, cliniquement, par des troubles mentaux associés à un état général grave. Cependant, les lésions anatomo-pathologiques qui l'accompagnent ne sont pas spécifiques, mais leur localisation touche surtout les centres de la vie psychique.

Son étiologie nous échappe encore. L'épidémie d'encéphalite épidémique et psychosique de 1918 incite Damaye à incriminer les restrictions alimentaires de la guerre. Ces restrictions agissent non seulement en affaiblissant l'organisme, mais encore par l'apport insuffisant des vitamines qui, comme nous tâcherons de le faire ressortir de ce travail, jouent un grand rôle dans l'équilibre de nos fonctions mentales.

Nous n'avons pas encore de traitement spécifique de l'affection en cause, mais nous croyons que les essais thérapeutiques de M. le docteur Merland, répondant à une profonde vérité biologique, ouvrent une voie intéressante à suivre et que les recherches de contrôle se chargeront de vérifier.



Rappel historique

Déjà Hippocrate nous parle, dans son livre des Epidémies et des Affections de la « Phrénitis » qu'il définit comme étant une affection qui dure de trois à cent vingt jours et se termine, le plus souvent, par la mort.

Cette « Phrénitis » fut étudiée tout le long de l'antiquité. Cœlius Aurelianus, traducteur et commentateur des œuvres de Soranus d'Ephèse, signale la distinction entre la phrénésie ou délire fébrile et l'aliénation mentale proprement dite.

Galien distingue les délires primitifs et ceux qui surviennent au cours des maladies infectieuses.

Le Moyen-Age marque, dans cette étude comme dans beaucoup d'autres, un arrêt, si ce n'est pas une véritable régression.

Ce n'est qu'à partir du XIX^e siècle que l'étude des délires aigus passionne aliénistes et neurologistes.

Pinel souligne leur extrême gravité. Foville Achille fils décrit les hallucinations terrifiantes du délire aigu.

Charpy (1873) prétend qu'il s'agit d'un délire « essentiel par excitation nerveuse primitive, les lésions anatomiques n'étant que secondaires et accidentelles ».

Tandis que l'école allemande, avec Schule, Jensei, Mendel, Buch, en font une maladie autonome, en France, Bailarger affirme que ce délire n'est qu'une forme suraiguë de la manie.

Briand (1881) et Rousset (1884) soutiennent l'hypothèse de l'origine infectieuse des délires aigus. Thulie l'attribue à une mauvaise circulation cérébrale. L'école italienne, partant du principe de l'origine infectieuse, entreprend des recherches de l'agent microbien et Bianchi, avec Piccinino, trouvent un bacille que les autres n'arrivent pas à déceler.

Spiska prétend qu'il s'agit d'une auto-intoxication.

En 1901, au Congrès de Limoges, A. et G. Carrier en donnent une très belle description, mais nient son entité morbide, car, disent-ils, le délire aigu dépend d'intoxications et infections diverses.

Après l'épidémie d'encéphalite de 1918, Briand et Rouquier distinguent une forme confusionnelle délirante de l'encéphalite épidémique.

En 1930, Toulouse, Marchand et Courtois emploient le terme d'encéphalite psychosique azotémique.

Chaillet, en 1932, étudie l'hyperazotémie et entrevoit pour l'expliquer la possibilité de lésions de tuber-cinereum et du plancher du troisième ventricule.

En 1933, Pouffary publie une très belle thèse sur la confusion mentale « dite idiopathique et ses analogies avec l'encéphalite épidémique ».

Mais si l'année 1933 marque une date dans l'évolution de la question, c'est qu'en cette année, au Congrès des médecins aliénistes et neurologues, à Rabat, Marchand présente un remarquable rapport sur les lésions anatomo-pathologiques de l'encéphalite psychosique et définit ainsi son entité anatomo-clinique.

Au Congrès de Zurich, en 1937, Marchand, parlant des encéphalites psychosiques, attribue au cerveau un rôle primordial.

Am Congrès de Nancy, en 1937, divers auteurs apportent des données nouvelles sur son traitement.

Si l'étude clinique et anatomique ont abouti à des précisions aussi remarquables que celles de Marchand, son évolution thérapeutique reste encore à l'étude.

Toutes les médications anti-infectieuses ont été tour à tour expérimentées avec des résultats inconstants.

Damaye préconise l'urotropine intraveineuse, des divers sérums anti-infectieux, ou même l'abcès de fixation.

Pouffary essaie l'électrargol intra-veineux. Toulouse, Marchand et Courtois emploient simultanément le sérum anti-streptococcique, l'urotropine sous-cutanée et le sulfarsénol. Euzière, Viallefont, Vidal et Ravoire emploient les saignées, l'uroformine et le sérum glucosé. Dans un cas d'encéphalite psychosique à staphylocoques, Arcalides

essaie l'auto-hémothérapie. Différents auteurs ont employé le sérum physiologique, suivi de sérum chloruré hypertonique intraveineux.

En 1938-1939, M. le docteur A. Merland, employant la vitamine C, a pu relater de remarquables résultats en 1939.

La même année, le Congrès des Neurologues de Copenhague (1939) souligne une fois de plus l'importance des vitamines dans la thérapeutique des affections du système nerveux.

Généralités cliniques

A la réceptivité propre à chaque individu répondent des modalités cliniques différentes, tant par leur physionomie que par leur intensité et évolution.

Dans les formes habituelles d'encéphalite psychosique, il y a une phase d'invasion qui dure de quelques jours à quelques semaines. Elle est caractérisée par une sensation de lassitude, de la céphalée, de l'obnubilation intellectuelle, avec une dépression et de l'irritabilité. Puis, viennent les troubles mentaux importants, faits de dépression mélancolique, délires polymorphes, avec agitation. Soit enfin la période d'état.

C'est alors que s'installe le délire onirique, l'inconscient occupant la place primordiale. Le faciès exprime l'anxiété. Les traits sont tirés, l'œil hagard, la tête chaude, la langue blanche, la fièvre s'allume et monte à 39°, le pouls s'accélère. Si parfois le délire faisant trêve, on peut examiner le malade, on trouve parfois une rhino-pharyngite. Calmeil prétend que le pharynx se remplit de mucosités gluantes et Baillarger a observé une expectoration épaisse, grisâtre, en l'absence de signes stéto-acoustiques. La respiration s'accélère et prend parfois le type Cheyne-Stokès (Anglade), les troubles généraux s'aggravent, le malade est plus prostré, ses yeux s'excavent, le teint est terreux, l'haleine fétide ; la langue est devenue sèche, rôtie, les lèvres sont fuligineuses. Puis apparaissent de petites hémorragies gingivales, de mœlena, de l'hématurie. L'amaigrissement est extrême, la peau est devenue sèche, écailleuse ; le malade refuse toute nourriture ; une constipation opiniâtre s'installe. Le délire devient calme, la température qui, jusque là, s'est maintenue élevée, descend à la normale ; par contre, le pouls s'accélère et monte à 130-140. Dès le lendemain, la température remonte, présentant ainsi un clocher renversé. Le coma s'installe, le pouls devient imperceptible, et le malade est emporté, soit subitement par syncope, soit lentement par épuisement nerveux.

Autrement dramatique est la forme suraiguë. Un homme ou plus souvent une femme, éprouve tout à coup une sensation étrange dans le cerveau ; elle porte ses mains à la tête, se plaignant : « Je crois que je deviens folle ». Ce sont ses dernières paroles sensées et elle ne pourra plus alors diriger sa pensée. Elle fait de violents efforts, comme si elle voulait ressaisir le contrôle de ses actes. Elle s'en va à la dérive et voit le gouffre de la folie qui approche et dans lequel elle va sombrer. Le visage exprime une angoisse indescriptible, les yeux sont terrifiés, le cœur est accéléré. Ce sont des paroles sans suite, des cris, des exclamations, accompagnés d'une agitation désordonnée. La malade paraît lutter contre des visions terrifiantes, profère des grossièretés, brise tout, frappe aveuglément, ne reconnaît plus personne et, quelle que soit la thérapeutique, l'agitation psychique et motrice continue et après 24-48 heures, la malade meurt. Telle est la forme foudroyante (Pouffary).

Le liquide céphalo-rachidien montre souvent une légère lymphocytose avec hyperalbuminose ; parfois une hyperglucorachie. (Asso, Thèse Marseille, 1938.)

Dans le sang, on peut noter une légère anémie (3.000.000 de globules rouges) ; une polynucléose intense avec prédominance des neutrophiles, une azotémie très importante.

Les urines denses contiennent parfois un peu d'albumine.

L'interprétation de l'azotémie est difficile. Remarquons à ce propos que c'est Targowla qui l'étudia déjà en 1922. Il croit qu'il s'agit d'une formation exagérée de déchets azotés, d'une azotémie tissulaire due à la dénutrition rapide. Toulouse, Marchand et Courtois (1929) repoussent l'hypothèse de Targowla. Ils invoquent le fait que l'azotémie augmente même après la disparition de l'agitation ou de la fièvre, et malgré l'alimentation à la sonde. Ils croient que cette hyperazotémie est sous la dépendance de lésions observées dans les cellules des cornes antérieures de la moelle ou d'un centre nerveux hypothétique régulateur de la teneur du sang en urée, situé dans le mésencéphale. Les travaux récents de Ch. Richet fils et Dublineau ont montré que chez le lapin la piqure de la région bulbo-protubérantielle détermine une azotémie avec amaigrissement. Néanmoins, il est très important de lutter contre la fonte tissulaire en favorisant la diurèse. En résumé, on constate dans l'encéphalite psychosique des changements hémoleucocytaires

du type infectieux, une hyperazotémie souvent très importante (M. Courtois trouve jusqu'à 8 grammes), sans lésions rénales ou hépatiques qui puissent l'expliquer, mais qui semble relever de troubles nutritifs intenses, lesquels dépendent peut-être de lésions nerveuses. Dans le liquide céphalo-rachidien, on rencontre aussi des modifications portant surtout sur la lymphocytose, l'albuminose et parfois sur le glucose, mais elles sont souvent transitoires et dans certains cas peu intenses. Par leur présence, elles semblent apporter une preuve de la nature infectieuse de l'affection.

Etiologie

La maladie débute parfois sans raison apparente ou au cours d'un état psychosique pré-existant. D'autres fois, au cours ou au déclin de certaines maladies infectieuses. Les anciens la trouvent plus souvent chez l'homme, mais c'est parce qu'ils y englobent les cas de confusion mentale d'origine alcoolique. En réalité, l'affection est plus fréquente chez la femme.

Toutes les causes qui débilitent l'organisme favorisent son éclosion. Ainsi, on a incriminé tour à tour : la menstruation (Baillarger), les suites de couches (Marselli). Comme pour toutes les affections, il est indéniable que le terrain joue un grand rôle et qu'une fragilité spéciale héréditaire ou acquise des centres nerveux permet l'éclosion de ces accidents. Les conditions hygiéniques et alimentaires ont probablement leur importance.

L'origine toxique est soutenue par Targowla et il croit qu'elle est due à une insuffisance hépatique.

Etant donné la fréquence des troubles digestifs et de la stase stercorale, Beauchesne pense que bon nombre de cas sont dus à des toxi-infections, à point de départ intestinal.

On a accusé également un dysfonctionnement endocrinien, un déséquilibre végétatif. Tous ces facteurs interviennent, sans doute, mais sont-ils l'origine ou la conséquence du syndrome ?

Marchand, se basant sur le caractère des lésions anatomiques si bien étudiées par lui, défend l'hypothèse de l'origine infectieuse. Ce serait un virus encéphalotrope filtrant, saprophyte activé par des toxines. Ce virus occuperait, selon lui, une place intermédiaire entre les microbes et les diastases.

Anatomie pathologique

Le délire aigu a comme substratum anatomique une encéphalite diffuse à la fois inflammatoire et dégénérative. (Marchand.)

Macroscopiquement, on trouve une hyperémie de méninges, avec une congestion de l'encéphale. Dans le cortex, on trouve des lésions diffuses consistant en une dégénérescence des cellules nobles qui va jusqu'à la perte des réactions tinctoriales, et même à la nécrose, comme si elles étaient attaquées par un ferment.

On trouve également des lésions cellulaires au niveau des cornes antérieures de la moelle.

Le maximum des lésions s'observe au niveau de la substance blanche sous-corticale. Elles consistent en une inflammation péri-vasculaire avec tuméfaction de l'endothélium des vaisseaux. Dans le bulbe, on note la présence des nodules inflammatoires, semblables à ceux de l'encéphalite épidémique.

On trouve, hormis ces lésions encéphalitiques, une dégénérescence graisseuse du foie, alors que le rein présente une tuméfaction trouble des tubes urinifères. La rate et les ovaires sont le siège d'une importante congestion.

En résumé, dans l'encéphalite psychosique, L. Marchand trouve des lésions diffuses aiguës, les unes d'ordre dégénératif, frappant les cellules nerveuses, principalement les cellules corticales (les cellules des couches optiques), ainsi que les olives bulbaires. Les lésions d'ordre inflammatoire consistent en une réaction péri-cellulaire (satellitose), portant surtout sur les cellules de la dernière couche corticale, avec une prédominance marquée dans la région frontale et temporale, ensemble avec une réaction péri-vasculaire intéressant particulièrement les petits vaisseaux et les capillaires de la substance blanche sous-corticale dans les lobes frontaux, la couche optique et le bulbe. Outre ces lésions, on constate dans de nombreux cas des nodules inflammatoires dans le bulbe. (Marchand.)

Considérations générales et diagnostic

Ce qui différencie le délire aigu de l'encéphalite psychosique de tous les syndromes au cours desquels il peut éclater, c'est qu'il s'accompagne rapidement d'un état physique grave et de l'azotémie. L'encéphalite psychosique se différencie des autres encéphalites par le manque de troubles neurologiques. Ce n'est pas l'aspect de ses lésions anatomiques, mais plutôt leur localisation, qui permet de définir la place qu'occupent les encéphalites psychosiques dans l'immense groupe des encéphalites non suppurées, infectieuses ou supposées telles. Avec L. Marchand, on peut distinguer les groupes suivants :

I. — Les encéphalites à processus démyelinisant et sclérosant, intéressant souvent l'encéphale et la moelle et dont l'agent est encore inconnu (sclérose en plaques, encéphalite péri-axiale. (Schilder.)

II. — La méningo-encéphalite diffuse, d'origine spécifique (paralyse générale).

III. — Encéphalites à processus non démyelinisant, plus inflammatoires que dégénératifs, dont le virus montre une certaine affinité pour des régions déterminées de l'encéphale, d'où une symptomatologie en rapport avec la région atteinte. (La rage, dont le virus se fixe au niveau du bulbe, de l'hippocampe et des ganglions spinaux ; l'encéphalite épidémique dont l'agent frappe de préférence le mésencéphale et le diencéphale). Il s'agit là de psycho-encéphalites à troubles mentaux et neurologiques.

IV. — Les encéphalites psychosiques à processus non démyelinisant, non sclérosant et à la fois dégénératif et inflammatoire. Ces lésions dégénératives sont diffuses. Quant à leur siège, elles prédominent aux lobes frontaux et au bulbe. Leur symptomatologie est purement mentale, comme si le processus ne portait que sur les éléments nerveux dont dépend l'activité psychique supérieure.

La physio-pathologie de la Vitamine C

en neurologie et psychiatrie

Nous ferons précéder ce chapitre par un court aperçu sur la vitamine C.

La vitamine C est très répandue dans les règnes animal et végétal.

Certains animaux, comme par exemple le chat ou le rat, peuvent synthétiser la vitamine C, d'autres, parmi lesquels l'homme, doivent nécessairement la recevoir avec leur alimentation.

Si des animaux carencables en sont privés, il apparaît chez eux, au bout de quelques jours, un état pathologique caractérisé par : des troubles trophiques, des lésions vasculaires et osseuses, des hémorragies accompagnées d'un état de cachexie extrême, avec fonte des masses adipeuses et musculaires : le scorbut, maladie connue depuis la plus haute antiquité.

Beaucoup plus tard, en 1711, Kramer parle d'une substance antiscorbutique ; Funk la range parmi les vitamines et ce n'est qu'en 1918 qu'elle fut dénommée vitamine C.

C'est grâce aux récents travaux de Szent Györgyi (1927-1933), savant hongrois, que l'on connaît la nature chimique de la vitamine C.

En effet, il étudia, dès 1927, les phénomènes d'oxydation dans les fonctions respiratoires des tissus animaux et végétaux.

Il isola un puissant agent réducteur, particulièrement abondant dans la cortico-surrénale.

Szent Györgyi isola dans le jus des végétaux connus pour leurs propriétés antiscorbustiques (orange, citron, paprika, chou) une substance identique. Cette substance qui n'est autre que la vitamine C, se montra être également de l'acide ascorbique et nous emploierons une pour l'autre les dénominations : *vitamine C* et *acide ascorbique*.

A côté des avitaminoses proprement dites par carence alimentaire, il y a lieu de ranger des carences provenant d'un défaut d'absorption de ces substances indispensables. On peut alors parler d'une *véritable carence digestive*.

D'autres fois, sans qu'il y ait carence alimentaire ou digestive, tout se passe comme si les substances indispensables étant apportées à la nutrition, celle-ci les utilise peu ou pas. On peut alors parler d'une carence nutritive.

C'est peut-être l'étude de cette dernière carence nutritive, à peine ébauchée, qui nous permettra de pénétrer plus avant dans la pathogénie des nombreux troubles morbides nerveux ou autres. (Mouriquand.)

Hormis les avitaminoses apparentes, il existe des avitaminoses à forme fruste que, seul, un examen attentif secondé par des techniques précises de laboratoire permettent de déceler. Ces états, Mouriquand les appelle des *précarences* qui, sous l'influence de certains agents dits de « révélation », passent de la *phase inapparente asymptomatique* à la *phase apparente symptomatique*.

Cette précaréce constitue, selon Mouriquand, cette chose encore mal définie et qu'on désigne du terme « terrain ».

L'importance du « terrain » a été prouvée expérimentalement pour l'avitaminose A, dans le développement de l'infection oculaire. L'œil du rat sain contient peu de microbes et encore ces saprophytes ne provoquent pas des lésions. Si on soumet un animal à un régime carencé, leur nombre augmente et leur virulence pathogène également. Or, à ce moment, sans toucher à l'œil et sans aucun antiseptique local, le seul fait d'ajouter à la ration alimentaire carencée une ou deux gouttes d'huile de foie de morue ou de carotène, suffit pour faire rétrocéder les lésions et diminuer le nombre des microbes. (Mouriquand : Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, 1928.)

Si la plupart des carences et des précarences intéressent le neurologue ou le psychiatre, il semble, à première vue, que la moins importante de toutes est celle de la vitamine C, étant donné que cette carence se traduit de préférence par des lésions osseuses et hémorragiques (scorbut). Mais certains faits expérimentaux attirent l'attention sur le rapport étroit qui existe entre le système nerveux d'une part, et la vitamine C, rapport, que les recherches ultérieures ne manqueront pas de préciser.

Voici deux faits expérimentaux d'une très grande importance.

Nous savons que tous les tissus de l'organisme humain ou animal contiennent de l'acide ascorbique. Or, Giroud et Leblond soumettant des cobayes à un régime carencé constatent la disparition de cet acide du cortex cérébral en huit jours. Cette carence d'une substance douée d'un puissant pouvoir oxydo-réducteur ne trouble-t-elle pas le fonctionnement du système nerveux ?

Deuxième fait : les glandes endocrines, telle la cortico-surrénale et l'hypophyse antérieure, dont le fonctionnement sont étroitement liés à celui du système nerveux, sont normalement très riche en acide ascorbique. Or, cet acide disparaît expérimentalement au bout de huit à dix jours de carence alimentaire.

Encore en 1757, Lind, médecin de la marine anglaise, nota que les matelots atteints de scorbut, exécutent leurs devoirs avec lenteur et paresse ; il leur arrive même de perdre l'équilibre et de tomber.

Plus tard, au xx^e siècle, Hopkins étudiant le rendement scolaire dans une école en Angleterre, pendant l'hiver, note que celui-ci est fréquemment insuffisant ; il souligne un état d'irritabilité et d'instabilité. En contrôlant le régime alimentaire des élèves, il releva le manque de légumes frais dans l'alimentation. Après leur introduction, l'état s'améliora notablement.

Ces résultats nous font penser à la possibilité d'un rôle stimulant de la vitamine C pour le système nerveux et, en particulier, pour le système nerveux central. (Kalmíns, Klin, Woch, 1937.)

C'est Van Eekelen, Emmerie, Josephy et Wolff, qui sont parvenus à déceler la vitamine C dans le sang et l'urine de l'homme. Ensuite, ils ont mis en évidence sa présence dans le liquide céphalo-rachidien et l'humeur aqueuse de l'œil.

Avec une alimentation normale, la teneur de l'urine en vitamine C est soumise à des variations ; le maximum d'élimination étant le soir et le minimum pendant la nuit.

Neuweiler a trouvé de 4 à 7 milligrammes de vitamine C par gramme de lait de femme.

La présence de la vitamine C au niveau de la cellule nerveuse (péri-carione) a fait l'objet d'une communication à la Société de Biologie par MM. Mosinger, H. Ollivier et Y. Bontoux (1939).

A la suite des travaux de Giroud et Leblond sur la localisation histo-chimique de la vitamine C dans l'organisme, notre camarade le docteur H. Ollivier a tenté de déceler cette vitamine au niveau des différentes régions du névraxe. Le résultat de ses recherches personnelles exécutées dans la section neurobiologique du Laboratoire de Médecine Légale de la Faculté de Médecine de Marseille, sous la direction de M. le professeur Mosinger, sont exposés dans sa remarquable thèse parue en 1939.

M. Ollivier emploie comme moyen d'investigation la réaction au nitrate d'argent, selon la technique de Giroud et Leblond, qu'il a perfectionné. Il trouve que les cellules de l'hypophyse sont les plus riches en vitamine C, puis, par ordre décroissant, celles du plexus solaire, du cortex cérébelleux, des noyaux gris centraux, du diencephale et du cortex cérébral.

Voilà ses conclusions :

1. - La vitamine C se présente comme un des plus puissants réducteurs de l'économie et dont le rôle capital semble présider aux phénomènes d'oxydo-réduction cellulaire ;
2. - Les cellules nerveuses contiennent de la vitamine C ;
3. - Sa répartition dans l'organisme n'est pas uniforme ;
4. - La richesse du système nerveux en vitamine C subit des modifications au cours des états d'hypervitaminisation et d'avitaminose.

Des expériences intéressantes ont été effectuées par Kalmins. Cet auteur provoque un scorbut net chez vingt cobayes, à la suite de dix-huit jours de régime carencé et les divise en deux lots. Il traite un lot de douze animaux par des injections d'une solution de 0,1 % d'acide ascorbique et les autres huit, avec une émulsion de substance cérébrale humaine, prélevée vingt-quatre heures après la mort chez des sujets exempts de toute lésion scorbutique. Il emploie des cerveaux de différents

âges. Il résulte de ces expériences que la quantité de vitamine C existant dans la substance cérébrale n'est pas négligeable, car elle est de l'ordre de 0,15 mg. par gramme de substance chez l'adulte et de 0,5 chez l'enfant.

Le même résultat fut obtenu par d'autres auteurs avec des méthodes différentes.

Plaut et Bülow ont titré la quantité d'acide ascorbique au niveau du cerveau humain et trouvèrent les chiffres suivants :

— chez le fœtus de cinq semaines : 0,31 mg. par gramme de substance ;

— chez le fœtus de cinq mois : 0,40 mg. ;

— chez un nourrisson de six semaines : ,21 mg. ;

— chez les vieillards de 70 à 90 ans : 0,02 à 0,08 mg. ; autrement dit, la teneur en vitamine C du cerveau humain est la plus grande chez le fœtus, un peu moindre chez le nourrisson, pour descendre à 1/10 de sa valeur primitive chez le vieillard.

Rhomer et Bezsonoff, Stoer, trouvent expérimentalement que chez l'adulte et l'enfant, après vingt-quatre heures de jeûne, la vitamine C disparaît des urines. Par contre, chez le nouveau-né, on la trouve encore quarante-huit heures après un régime sans vitamine ; cette faculté de retenir la vitamine commence à diminuer à 11 mois.

Des recherches ultérieures montreront les variations individuelles et fixeront le moment où commence la baisse réelle de la teneur du cerveau en vitamine C.

Il reste encore à démontrer chez le nourrisson, s'il s'agit d'un pouvoir d'emmagasiner cette vitamine ou, tout simplement d'un apport maternel ou enfin, d'un pouvoir de synthétiser la vitamine comme cela existe dans le règne animal. (Kalmins.)

Envisageons l'aspect clinique du problème.

Il arrive fréquemment de constater dans les asiles d'aliénés, chez certains malades, un affaiblissement physique, une cachexie plus ou moins rapide, une décalcification notable, parfois même des pétechies, des œdèmes, des extrémités froides et cyanosées, un peu de température, bref des signes d'avitaminose. Prenons, par exemple, le cas de l'asile d'aliénés d'Aix où, il y a environ 80 ans, périodiquement pendant les mois de mars-avril-mai, sévissait un scorbut tellement grave, qu'en 1855, dix malades sur quatorze

avaient succombé. Ce n'est qu'en 1856, grâce à la découverte de la vertu curative et prophylactique du jus de citron, par Routier, directeur de l'asile, que cette épidémie fut jugulée.

Ce scorbut peut être causé par une alimentation trop pauvre en vitamines, ou par inanition partielle des malades se nourrissant mal et capricieusement ou, enfin, chez les malades nourris à la sonde, dont le régime consiste nécessairement en aliments renfermant sous un petit volume une grande richesse en calories contrastant avec une pauvreté extrême en vitamines.

On sait que la vitamine C est indispensable au bon fonctionnement des centres nerveux dans lesquels elle conserve une proportion constante, et ne diminue qu'en cas d'avitaminose grave et persistante. On sait également qu'elle est un agent thérapeutique de premier ordre. (Bersot, *Revue Neurologique*, 1936.)

On a remarqué que l'organisme s'appauvrit parfois en acide ascorbique dans les états de somnolence, de fatigue, d'insuffisance ou de troubles surrénaliens, ainsi que dans beaucoup d'autres états pathologiques.

Bersot a étudié l'élimination de la vitamine C chez des sujets normaux et chez des malades mentaux. En moyenne, l'urine des gens normalement alimentés renferme de 1 à 3 mg. % d'acide ascorbique. Une quantité inférieure à 1 % doit faire penser à une hypovitaminose.

En faisant absorber à des sujets normaux, et normalement nourris, deux comprimés de Redoxon (préparation commerciale de la vitamine C), Bersot observe que l'élimination de la vitamine dans les urines augmente, atteignant son maximum en deux ou trois jours. Dès qu'on cesse l'administration du médicament, la quantité éliminée va en diminuant. Tout différemment se comportent les malades mentaux.

Bersot qui a étudié ce problème dans des cas de démence paranoïde, de catatonie, d'artériosclérose cérébrale, remarque que ces malades se comportent comme s'ils étaient en état d'hypovitaminose.

Chez des enfants, le même expérimentateur a trouvé une capacité plus grande que chez l'adulte, de fixer le Redoxon et de l'éliminer.

Dans des cas d'hydrocéphalie, de dystrophie adiposogénitale, il note une réaction qui n'atteint pas le taux maximum observé chez des témoins sains. Dans un cas d'hémiplégie, la réaction est restée presque nulle, rappelant ce que l'on observe habituellement dans les hémiplégies séniles.

Dans la maladie de Basedow ou d'hyperthyroïdisme, l'élimination du Redoxon est presque nulle, tout se passe comme si la sécrétion thyroïdienne, trop abondante, provoquait une destruction de l'acide ascorbique qui devient ainsi non décelable dans les urines.

De tels faits permettent de poser le problème de l'influence des sécrétions glandulaires sur l'utilisation de la vitamine C dans l'organisme. Mais quelles sont ces glandes ? C'est aux travaux ultérieurs d'y répondre. On sait déjà que les capsules surrénales et l'hypophyse, en particulier, son lobe antérieur, jouent un rôle important dans l'équilibre vitaminique de l'économie.

De toutes ces expériences, on peut conclure que normalement l'organisme utilise la vitamine C pour se développer. La vitamine C est, en effet, indispensable pour maintenir le tonus vital de l'individu. On comprendra que cette vitamine est d'autant plus indispensable aux malades dont le tonus vital est abaissé, et qui présentent souvent un déséquilibre hormonal, des troubles de nutrition et des perturbations métaboliques.

La plupart des malades mentaux éliminent trop lentement l'acide ascorbique, leur organisme se comporte comme s'il avait besoin d'être de nouveau saturé avant que le trop plein puisse être éliminé par les urines. Peut-être fabriquent-ils des déchets oxydants en excès, d'où destruction intense de l'acide ascorbique.

Telles sont les conclusions qui se dégagent des expériences de Bersot, dont le point de vue a été partagé par le III^e Congrès International de Neurologie de Copenhague (1939).

Ainsi la vitaminothérapie C gagne du terrain en neurologie et en psychiatrie.



Quelques applications thérapeutiques de la Vitamine C en neurologie

Dans les lignes à suivre, nous envisagerons successivement (tout en tenant compte des renseignements bibliographiques devenus incomplets, du fait des événements) quelques essais d'application thérapeutique du traitement à base de vitamine C dans certains syndromes neurologiques.

a) - Dans les *anyotrophies progressives*, la vitamine C fut appliquée par deux neurologues japonais : Hirata et Suzuki.

Ils se basent sur les expériences de S. Thaddea qui, par des injections de toxine diphtérique ou tétanique à des animaux de laboratoire, a provoqué les phénomènes suivants : adynamie, créatinurie, disparition du dépôt de glycogène des muscles striés, avec baisse de l'acide lactique et mort dans peu de temps.

Or, si l'on donne à ces animaux de la vitamine C à fortes doses, même *per os*, ces symptômes s'amendent, puis disparaissent et les animaux survivent.

Dans l'atrophie musculaire primitive, les symptômes étant les mêmes, les deux auteurs japonais conseillent de l'expérimenter en clinique humaine.

Ils mesurent le degré de carence vitaminique de leurs malades, par la méthode de Plaut et Bülow, en titrant la quantité de vitamine dans le liquide céphalo-rachidien et dans les urines et remarquent que dans le L. C. R., la teneur en vitamine est moitié moindre ou même le tiers de la normale. Dans les urines, la baisse est encore plus importante, car elle descend jusqu'au tiers ou même au cinquième de la teneur habituelle. L'hypovitaminose est donc manifeste. Ils administrent à ces malades des doses fortes de vitamine (200 à 500 mg.) par voie intra-veineuse ou intra-musculaire. Ils obtiennent ainsi un taux de vitamine C dans le L. C. R., voisin de la normale. Son élimination urinaire devient également normale. L'amélioration

subjective et objective des symptômes cliniques Hirata et Suzuki les résument de la façon suivante :

1° - Le syndrome principal de l'atrophie progressive semble indiquer un trouble de métabolisme se manifestant par une élimination exagérée de créatine (700 mg.) par jour et de créanitrine (20 mg.). Or, sous l'effet de la thérapeutique à base de vitamine C, l'élimination revient à la normale.

2° - Le phosphore total et le phosphore anorganique augmentent dans la maladie, sous l'effet de la vitamine C.

3° La chronaxie très haute à cause de l'atrophie devient normale.

4° Les mouvements deviennent plus vifs, la sensation de lassitude s'améliore et certains mouvements se récupèrent.

Mais Y. Hirata et K. Suzuki ne se sont pas bornés à ces observations thérapeutiques. Ils ont cherché le mécanisme de l'action du médicament, soulignant le rôle dévolu à la vitamine C dans le mécanisme intime des échanges métaboliques qui ont lieu au niveau du muscle, d'où leur mérite et l'intérêt de leurs recherches.

L'examen histologique et biochimique de fragments de muscle extirpés, dans les cas d'atrophie musculaire progressive, ont révélé une baisse pathologique du glycogène (source d'énergie pour le travail musculaire) de l'acide créatino-phosphorique.

Les travaux d'Eggleton, Lohmann, Mayerhoff et Parnas montrent que la transformation de l'énergie en travail réclame un rapport constant entre les trois éléments suivants : glycogène, créatine et acide adényl-pyro-phosphorique.

Dans l'atrophie musculaire progressive, ce rapport est troublé, du fait de la diminution du glycogène et de l'acide créatino-phosphorique, grâce à la thérapie à base de vitamine C, on arrive à rétablir le rapport normal entre ces éléments, d'où l'amélioration objective et subjective des troubles neurologiques de ces malades.

Si histologiquement on n'observe pas une régénération nette des fibres musculaires, on arrive tout au moins à entraver l'évolution du processus pathologique vers la dégénérescence. (Y. Hirata et K. Suzuki.)

b) La vitamine C fut appliquée également dans la sclérose en plaques. Cette maladie semble se développer sur un terrain hypovitaminique probable.

En Roumanie, Marinesco, Buttu et Olteanu ont mis en évidence l'existence l'anévrysmes des capillaires (surtout dans les régions du coude et du genou) ; dans le cas de sclérose en plaques ils les ont attribuées à un trouble avitaminosique. Ensemble, ces mêmes auteurs ont montré l'existence d'une diminution notable de la vitamine C dans le liquide céphalo-rachidien chez des malades atteints de sclérose en plaques.

C'est en partant de ces constatations montrant le rôle possible que joue un terrain carencé prédisposant, que M. J. Lépine et ses collaborateurs F. Arloing, A. Porel et A. Josseland ont traité la sclérose en plaques à l'aide d'acide ascorbique. Ces auteurs ont employé une préparation contenant du fer (ferroscorbine magnésienne) donnée par voie endo-veineuse. Ils ont ainsi obtenu des améliorations cliniques évidentes.

Récemment MM. Grigoresco et Buttu, de la Clinique neurologique de Bucarest, ont publié leurs recherches expérimentales sur la relation de la vitamine C et de la sclérose en plaques.

Ils observent que le liquide céphalo-rachidien des malades atteints de sclérose en plaques exerce une influence nocive sur l'animal d'expérience préalablement soumis à un régime scorbutigène. Cette influence peut être annihilée par l'administration à ces animaux de préparations à base de vitamine C. Serait-ce que le liquide céphalo-rachidien de ces malades contient une substance inconnue (bactérienne peut-être ?) qui agit particulièrement sur un terrain hypovitaminé ?

Ils ont aussi traité quelques malades de sclérose en plaques avec des préparations d'acide ascorbique du commerce obtenant des résultats favorables.

Mais les auteurs sont assez réservés, affirmant que le traitement ne peut pas influencer les lésions existantes, son rôle se bornant à un effet tonifiant sur l'organisme d'où la diminution de sa sensibilité vis-à-vis du virus encore inconnue de la maladie.

M. Schachter traite une malade, souffrant depuis plusieurs années de sclérose en plaques, par des injections

intraveineuses et intramusculaires de proscorbine Richter, à raison d'une ampoule tous les deux jours. Après cinquante injections, il observe une amélioration de l'état général, consistant en une augmentation de l'appétit et du poids corporel. Les selles deviennent plus régulières. Mais en échange, aucune influence sur le syndrome neurologique.

Cette expérience clinique montre également que ce traitement constitue un adjuvant utile pour tonifier l'organisme de ces malades.

c) Traitement de la pellagre par la vitamine C.

Les avitaminoses ne se présentent pratiquement jamais sous forme pure au clinicien. « C'est presque toujours à un déséquilibre complexe de la ration qu'il faut rattacher l'origine des manifestations cliniques. Elles peuvent bien être celles d'une avitaminose (xérophtalmie, béribéri, scorbut, rachitisme, etc.), mais ces signes de premier plan ne doivent pas nous faire oublier que la complexité du déséquilibre de la ration entraîne une complexité du déséquilibre nutritif qui exclut l'idée d'une avitaminose pure » (Mouriquand).

Nous trouvons l'affirmation de cette idée dans deux observations relatées au Congrès Français de Médecine de Marseille (1938) par M. le professeur P. Vigne et R.-L. Lombard. Il s'agit de deux cas de pellagre traités et guéris par la vitamine C.

Dans le premier cas, il s'agit d'un miséreux se nourrissant des déchets alimentaires, qui présente une première atteinte de pellagre typique se manifestant par :

- 1° un érythème des parties découvertes, surtout la face dorsale de la main, le visage et le cou ;
- 2° des troubles digestifs : inappétence, douleurs abdominales, diarrhée profuse ;
- 3° des troubles nerveux et sensoriels avec hallucinations, amnésie marquée, vertiges et amblyopie.

Cette première atteinte d'avitaminose est traitée par une alimentation abondante, variée, régime qui, en quelques jours, amène une guérison totale des différents symptômes observés. Deux mois après cette atteinte, le malade revient de nouveau avec des signes de pellagre. Mais au tableau clinique précédent est venue se greffer une paralysie radiale périphérique. On prescrit alors une alimentation riche en

fruits et en crudités, et l'on pratique en plus des injections quotidiennes intra-musculaires d'acide ascorbique, à la dose de 4 cc. Rapidement les signes cutanés s'améliorent. Les placards perdent leur coloration brunâtre, deviennent rosés, la desquamation disparaît, et peu après la peau reprend sa coloration normale, l'inappétence et les douleurs disparaissent. Les douleurs névritiques des membres s'atténuent considérablement. La maladie du membre est moins grande, la force musculaire revient à la normale. Le malade guérit.

Le deuxième cas concerne, également, un sujet mal nourri, présentant une pellagre typique et des troubles psychiques avec hallucinations, délire, entrecoupés de périodes d'hébétude. Sous l'effet d'un traitement énergique *per os* et intra-musculaire d'acide ascorbique on voit le malade guérir.

Au cours de la même année, F. Lucksch (1938) expérimentant en Roumanie, où la pellagre est une maladie endémique, a pu provoquer des lésions pellagreuses chez des malades atteints de syndromes neurologiques et psychiatriques (encéphalite, schizophrénie, épilepsie) par des bains de soleil. Il s'agissait de sujets dont le HCL gastrique était diminué.

En ce qui concerne la thérapeutique, cet auteur estime que le meilleur traitement de la pellagre nerveuse consiste en l'administration simultanée d'extrait de muqueuse gastrique avec des préparations de vitamine C (Redoxon).

Récemment encore, Marinesco (1938), a conseillé dans le traitement de la myasthénie l'association de prostigmine avec la vitamine C et de petites transfusions sanguines. L'association prostigmine vitamine C a été également administrée dans un cas de syndrome myasthénique d'origine post-encéphalitique, publié par notre maître, M. le professeur Roger, en collaboration avec M. Schachter (1939).



Vitamine C

et encéphalite psychosique azotémique

Non seulement en neurologie, comme nous venons de le voir, mais encore dans divers autres états toxi-infectieux, l'emploi de la vitamine C se répand de plus en plus.

Tous les auteurs, s'ils ne lui attribuent pas une propriété spécifique, du fait que l'on n'a pas encore trouvé véritablement dans l'acide ascorbique un principe antitoxique et anti-infectieux capable de neutraliser les toxines, sont du moins d'accord pour lui accorder un rôle d'intermédiaire précieux d'un moyen exaltant la défense de l'organisme en même temps qu'il en augmente la résistance et qu'il amoindrit la gravité de l'état toxique.

Partant de ces constatations, M. Merland, médecin-chef du Centre d'Hygiène mentale de Marseille, a expérimenté la vitamine C dans les cas d'encéphalite psychosique azotémique du type Marchand.

Les remarquables résultats obtenus dans six cas traités avec succès, ont été publiés dans la *Gazette des Hôpitaux* du 17 mai 1939. Nous exprimons ici, à M. le Dr Merland, toute notre reconnaissance de nous avoir permis de les reproduire.



Observations

OBSERVATION N° I

M^{me} Tra... Thérèse, 29 ans, entre le 28 juin 1938, pour état mixte, avec agitation motrice désordonnée, impulsivité, idée délirante mélancolique. Confusion. Gâtisme. Refus intermittent des aliments. Voies digestives extrêmement saburrales. Puis prostration, aucun signe méningé. Température : 38° 4. Azotémie : 1 gr. 30 le 29 juin, puis à 1 gr. 50 le 30, en même temps que la température atteint 39° 6.

Au traitement habituel (bains prolongés, tonicardiaques, extrait hépatique), on associe des injections journalières des vitamines C. Quarante-huit heures après, chute notable de la température qui reste à 38°, puis oscille les jours suivants entre 37° 5 et 38°. Des azotémies successives montrent en parallèle la diminution du taux d'urée dans le sang, qui, par étapes, redevient normal le 7 juillet, en même temps que la température. Ensuite, convalescence et reprise de l'état général rapide, sortie quinze jours plus tard.

Ce cas d'encéphalite aiguë azotémique semble avoir eu son évolution écourtée et rendue favorable grâce aux injections de vitamine C (au total douze injections).

OBSERVATION N° II

M^{me} Fa... Juliette, 50 ans, entrée le 29 juin 1938, pour confusion mentale, avec désorientation, incohérence, divagations délirantes, agitation motrice, insomnie et gâtisme. Etat très saburral des voies digestives et félicité de l'haleine. Le lendemain de son admission, cette malade fait un épisode toxi-infectieux, avec température entre 38° et 39°. L'azotémie, d'abord à 0 gr. 60, atteint bientôt 0 gr. 80. Asthénie marquée, inappétence, tristesse, dépression.

Alimentation artificielle, tonicardiaques, injections de vitamines C, lavements froids. Le 4 juillet, régression de l'état

toxi-infectieux, la température redevient normale, l'azotémie est à 0 gr. 25. Puis, peu à peu, reprise de l'appétit, ce qui permet une alimentation normale ; la malade est moins confuse.

Nouvelle série de douze injections de vitamine C, le 26 juillet, qui a pour effet de calmer l'agitation, de donner une reprise marquée de l'état général et de débarrasser notre malade de la stomatite dont elle était atteinte.

OBSERVATION N° III

Mlle Cad... M.-L., atteinte de psychose intermittente, présente, le 17 juillet 1938, un syndrome de confusion mentale aiguë : agitation extrême, logorrhée, délire, confusion, inconscience absolue et gâtisme. La température, d'abord subnormale, atteint 39°5 le 20 juillet. En même temps, état toxi-infectieux très grave, langue saburrale, lèvres fuligineuses, salivation spumeuse, fétidité repoussante de l'haleine. Azotémie à 0 gr. 65.

Au traitement par balnéations prolongés, on associe à l'extrait hépatique des injections de vitamines C (série de dix ampoules au total). Dès le lendemain de la première injection, la température baisse légèrement, rapidement l'état général devient meilleur, le taux de l'azotémie baisse, il n'est plus qu'à 0 gr. 40 le 28 juillet. Le 31 du même mois, la température est normale, l'azotémie est à 0 gr. 25, les voies digestives sont propres, l'odeur infecte a disparue. L'appétit revient. L'état mental est considérablement amélioré.

Nous étions en présence d'un début d'encéphalite azotémique, dont l'évolution s'est amoindrie par l'emploi de vitamine C.

OBSERVATION N° IV

M^{me} Ces... Louis, 41 ans, atteinte de psychose intermittente ayant un troisième accès le 19 juillet 1938, caractérisé par un état maniaque aigu avec logorrhée peu cohérente, fuite des idées, érotisme, irritabilité, agitation motrice désordonnée, cet état s'accompagnant d'une azotémie atteignant près de 0 gr. 50 avec température oscillant entre 38°4 et 39°. Etat saburral des voies digestives,

On institue une série de douze injections de vitamine C. Dès 24 heures après la première injectino la température qui, jusqu'alors s'élevait, diminue pour osciller entre 37°5 et 37°8 pendant six jours et redevient normale. Ici encore, il semble bien que la vitamine C ait entravé l'évolution de cette encéphalite psychosique azotémique, en même temps qu'elle a exercé une action sédative, la malade ayant eu une période de calme.

OBSERVATION N° V

M^{me} Mé... C., 37 ans, atteinte de psychose intermittente, présente un accès de confusion mentale qui motive son entrée, le 19 juillet 1938, avec obtusion intellectuelle. Opposition et insomnie. Voies digestives très saburrales. Température à 38°. Azotémie à 0 gr. 50. Puis la température s'élève légèrement ; les jours suivants, la malade présente des signes de toxi-infections nets. Le 25 juillet, aux bains prolongés, tonicardiaques et extrait hépatique que l'on fait habituellement dans ces états, on joint une ampoule de vitamine C pendant douze jours. La température se maintient à un même niveau pendant quelques jours, mais la malade est moins prostrée, et moins agitée. Les voies digestives se nettoient, la température baisse en lysis. Une nouvelle azotémie pratiquée le 10 août (0 gr. 25), marque la fin de cette encéphalite psychosique azotémique dont la vitamine C paraît très certainement encore avoir enrayé l'évolution en dehors de l'action bienfaisante qu'elle a exercée sur l'état général.

OBSERVATION N° VI

M^{me} Gra... Pierrette, 24 ans, entre le 20 septembre 1938 pour confusion mentale avec désarroi intellectuel considérable, agitation motrice désordonnée, violences, impulsivité. Désorientation absolue. Gâtisme. Refus d'alimentation. Ne boit pas. Température à 38°2, azotémie à 0 gr. 70. Etat saburral des voies digestives, fétidité extrême de l'haleine. Bonne constitution physique, mais, rapidement affaiblissement général, état grave toxi-infectieux. La température atteint 39°5 au cinquième jour, la bouche est empatée, salivation spumeuse, lèvres fuligineuses, rétention d'urine, ce

qui oblige à pratiquer des sondages vésicaux réguliers, dès le deuxième jour. L'azotémie atteint 1 gr. 35 huit jours après la date d'entrée.

On associe au traitement habituel (bains prolongés, toniques cardiaques, extrait hépatique, sérums physiologique ou glucosé en permanence, sondes liquides nasales journalières) des injections de vitamine C. Dès le quatrième jour suivant la première injection, la température, après quelques clochers au-dessous de 39°, baisse nettement, pour atteindre 37° le 3 octobre ; à cette même date, le taux de l'azotémie n'est plus qu'à 0 gr. 90.

Ici, notre malade fait quelques épisodes de congestion pulmonaire avec toux et expectoration (la température s'élève jusqu'à 38°5) ce qui provoque, des oscillations de la courbe thermique. Néanmoins, l'azotémie continue à baisser franchement.

La malade se cachectise, s'affaiblit de jour en jour, une escarre fessière apparaît, on traite énergiquement sa pneumopathie, la situation s'aggrave encore. Notre jeune femme ne boit toujours pas, n'urine pas par ses propres moyens ; une diarrhée profuse s'installe. L'état mental est toujours le même ; seules l'agitation et l'excitation cérébrales ont diminuées d'intensité. On réduit la quantité du liquide pendant quelques jours. Puis on reprend l'alimentation par la sonde. L'épisode pulmonaire regresse. L'état général s'améliore, la température oscille entre 37° et 37°8, l'azotémie est à 0 gr. 20. Le 17 octobre, la malade urine sans sondage, elle boit, puis s'alimente seule ; à partir du 20 octobre, la température se maintient à 37°2.

L'état mental s'améliore considérablement, la jeune femme recouvre peu à peu ses souvenirs, elle se rend compte de la gravité de son état passé, elle reconnaît les siens. Quelques jours après elle se lève, le 10 novembre elle sort guérie.

Dans ce cas d'encéphalite azotémique, dès le quatrième jour qui a suivi la première injection de vitamine C (trente-huit injections au total), la température a baissée, l'azotémie de même à partir du huitième jour. Un épisode fébrile pulmonaire est venu compliquer le tableau clinique et l'évolution de dix-sept jours.

Chez ces six malades, la vitamine C a agi chaque fois d'une manière analogue. Nous avons vu son action s'exercer à un triple point de vue : général, local et mental.

Du point de vue général, la température tombait le plus souvent le jour suivant la première injection. Dans deux cas seulement elle n'a diminué qu'au quatrième jour, mais ces deux dernières formes étant particulièrement torpides, tout nous porte à croire que sans injection de vitamine C le maximum thermique aurait été plus élevé encore. En même temps, et parallèlement à la température, nous avons vu baisser le taux de l'urée sanguine et nous pouvons même dire que nos malades, à la fin de leur délire, étaient en état d'hypoazotémie légère, puisque le taux de l'urée dans le sang ne dépassait pas 0 gr. 25. De même l'agitation et l'insomnie cessaient. L'appétit revenait ; ces malades opprénées, au nez pincé, aux yeux excavés, au teint cireux, aux lèvres cyanosées, reprenaient un bon faciès ; l'état général très grave du début s'améliorait rapidement.

Si l'action de la vitamine C sur l'état général était manifeste, bien plus encore se remarquait le rôle électif qu'elle joue sur le tube digestif (Menschikow, Hetenyi) véritable action de « nettoyage » si l'on peut s'exprimer ainsi, de cette bouche saburrale à l'haleine d'odeur repoussante, de cette langue couenneuse du début, il ne restait plus rien, en quelques jours seulement, tous disparaissait ; la cavité buccale devenait propre, rose et humide, l'odeur infecte n'y était plus.

Quant au point de vue mental, nous avons constaté une régression marquée des phénomènes confusionnels, nos malades semblaient sortir de leur état de torpeur, l'excitation cérébrale ainsi que l'agitation motrice diminuaient, elles pouvaient dormir plus paisiblement, leur délire se calmait.

Connaissant l'étendue de l'action de la vitamine C sur les diverses fonctions de notre organisme, et les rapports étroits qui la lient au fonctionnement des glandes endocrines, et en particulier du foie et des capsules surrénales ; on comprend aisément, alors que ces deux organes dont le rôle est capital pour le maintien de notre équilibre, ayant leur intime structure lésée dans tous les états toxi-infectieux, puissent lutter efficacement et avec une vigueur toute nouvelle après avoir fait à nouveau « le plein » de vitamine C.

Il découle de tout ceci, que la vitamine C nous apparaît ici comme un agent thérapeutique, très maniable, puisqu'aucun cas d'hypervitaminose n'a été signalé dans la littérature, et des plus précieux dans tous ces cas, où l'état général est profondément touché, et où les moyens de défense sont inhibés.

*
**

En outre, sont à mentionner Kat et Prick, qui ont déterminé l'acide ascorbique dans le sang chez un grand nombre de sujets atteints de maladies psychiatriques ou neurologiques. Ils ont traité également deux malades souffrant d'une psychose avec délire ressemblant à un *delirium tremens* (encéphalite psychosique ?) en leur administrant de fortes doses d'acide ascorbique. Ils ont obtenu, par cette thérapeutique, un succès complet.

Les symptômes mentaux, accompagnant des crises d'hypoglycémie, furent traités avec succès par E. Wille (1939), grâce à l'administration de vitamine C (Redoxon) qui influence également le syndrome métabolique.

Hoff et Shaby ont traité, avec succès, cinq cas de syndrome confusionnel aigu typhiques, en leur administrant simultanément un extrait cortico-surrénal et la vitamine C (Redoxon), cette dernière par voie intraveineuse.

Quatre autres malades atteints de confusion mentale d'origine puerpérale furent également favorablement influencés par le même traitement.

Signalons enfin, les travaux récents de Lucksch, qui a obtenu avec le Redoxon quelques résultats surprenants dans des cas de perturbations mentales, de même que chez des schizophrènes.

Conclusions

Afin de mieux situer le rôle de la vitamine C dans le domaine de la neurologie et de la psychiatrie, et avant de souligner son influence thérapeutique heureuse dans l'encéphalite psychosique azotémique, un aperçu sommaire du tableau clinique nous a paru nécessaire.

De cette courte revue d'ensemble, nous déduisons que :

1° L'encéphalite psychosique azotémique est, de l'avis de la plupart des psychiatres français — avis auquel nous nous rattachons également — une entité morbide, anatomo-clinique, caractérisée par un syndrome mental accompagnant un état général grave, ainsi que des lésions anatomiques à la fois dégénératives et inflammatoires, à localisations cérébrales spécifiques.

2° La vitamine C est étroitement liée au fonctionnement du système nerveux, en particulier de nos fonctions psychiques supérieures. Cela est prouvé par sa présence constante au niveau des centres nerveux.

L'organisme sain utilise la vitamine C pour se développer et se dépenser normalement. Elle est d'autant plus indispensable aux malades dont le tonus vital est abaissé et qui présentent souvent un déséquilibre hormonal, des troubles de la nutrition et du métabolisme, comme c'est le cas des malades mentaux.

3° Parmi les applications thérapeutiques de la vitamine C en neurologie, nous analysons successivement les résultats obtenus dans les myopathies primitives, la sclérose en plaques, les troubles nerveux de la pellagre et dans la myasthénie pseudo-bulbaire. Il s'agit là d'un traitement qui a, à son actif, toute une série de résultats intéressants. Cependant, le nombre relativement peu important des sujets traités de cette façon doit inciter à des réserves. Seules des recherches faites sur un grand nombre de malades autoriseront à conclure de façon définitive.

4° Les applications thérapeutiques de la vitamine C en psychiatrie sont encore à leur début. Cependant une série d'expériences cliniques faites dans des cas d'encéphalite psychosique azotémique, de *delirium tremens*, de schizophrénie et de confusion mentale symptomatique, ont donné des résultats très encourageants. Sans vouloir affirmer sa valeur absolue et définitive (le nombre restreint des observations interdit une pareille prétention), il est juste de souligner que la vitamine C semble être appelée à jouer un rôle important dans la thérapeutique psychiatrique, que les recherches ultérieures se chargeront de nous préciser.

Lu et approuvé
Le Président de Thèse :
ROGER

Vu et approuvé
Le Doyen :
CORNIL

Vu et permis d'imprimer
Aix, le 28 Mars 1941
Le Recteur :
E. GAU



Bibliographie

- ASSO. — *Contribution à l'étude clinique des encéphalites psychosiques*. (Thèse Marseille, 1938.)
- ABÉLY et COULÉON. — *Bactériologie dans le délire aigu*. (Annales Médico-Psychologique, 10 décembre 1931.)
- BEAUCHESNE. — *Les formes de début du délire aigu primitif*. (Thèse de Bordeaux, 1930.)
- BERSOT. — *Recherches sur l'élimination de la vitamine C chez les malades mentaux*. (Revue Neurologique n° 2, février 1936, p. 234-248.)
- BIANCHI. — *Origine infectieuse du délire aigu*. (R. Accademia Medica di Napoli, 11 juin 1899.)
- BRIAND. — *Du délire aigu*. (Thèse Paris, 1881.)
- A. et G. CARRIER et Etienne MARTIN. — *Le délire aigu au point de vue clinique, anatomo-pathologique et bactériologique*. (Congrès des Aliénistes et Neurologistes de Limoges, 1901.)
- CHAILLET. — *L'encéphalite psychosique aiguë azotémique*. (Thèse Lyon, 1932.)
- CHARPY. — *Les délires aigus*. (Thèse Paris, 1873.)
- III^e CONGRÈS INTERNATIONAL DES NEUROLOGUES DE COPENHAGUE (1939).
- CHARPENTIER. — *Compte rendu du Congrès des médecins alién. et neur.* (Rabat, 7-13 avril 1933.)
- P. COSSA. — *De quelques psychoses toxi-infectieuses d'origine intestinale*. (Annales Médico-Psychologiques, octobre 1934.)
- COURTOIS. — *De la valeur pronostique et diagnostique de l'azotémie dans un groupe d'encéphalites aiguës*. (Société de Biologie, 13 avril 1929.)
- DEMOLE. — *Revue Médicale de la Suisse Romande* (février 1936) et *Schweizerische Mediz. Wochenschrift* (18 juillet 1936), p. 685.

(*) Notre bibliographie n'est malheureusement pas complète ; elle s'arrête, à cause des événements, à l'année 1940.

- DAMAYE. — *Cessation rapide des phénomènes délirants aigus graves sous l'influence d'une dose massive d'électrargol*. *Encéphale*. (Mars 1924).
- EITEL. — *Zeitschrift für Vitaminforschung* (N° 1, janv. 1938, p. 45-53).
- EUZIERE, VIALLEFONT, VIDAL, RAVOIRE. — *Deux cas d'encéphalite aigue azotémique avec guérison rapide*. (*Archives Sciences Médicales et Biologiques de Montpellier et du Languedoc Méditerranéen*, mars 1932).
- IIAMEL, LALANNE et MICHEL. — *Les encéphalites psychosiques et leur traitement*. (*Revue Médicale de l'Est*, 1934).
- Y. HIRATA et K. SUZUKI. — *Dystrophia musculorum progressiva und vitamin C*. (*Klin. Woch.* 1937 n° 16, p. 1010-1.022).
- HIRSCHBERG. — *Action de la prostigmine dans les syndromes myasthéniques*. (Thèse Marseille, 1939.)
- A. HOFF et J.-A. SHABY. — *Suprarenal cortical extract in acute confusional states*. (*The Lancet*, 6 janv. 1940, p. 27-28).
- JOLIN. — *Contribution à l'étude du traitement des encéph. psychosiques aigus azot.* (Thèse Marseille, 1939.)
- KALMINNS. — *Über die Bestimmung des Gehaltes an C. Vitamin im menschlichen Gehirn mittels der Zahntestmethode*. (*Klin. Woch.* 1937, n° 16, p. 93-96).
- KAT et PRICK. — *Over pathogenese en Kliniek van het Delirium Tremens*. (*Psychiatrische en Neurologische Bladen* n° 5 1939 et n° 3-4 1940).
- LORENZI. — *Contribution à l'étude des délires aigus dits primitifs*. (Thèse de Lyon 1937).
- F. LUCKCH. — *Untersuchungen über Pellagra*. (*Mediz.. Klin* 1938, I. 151-155. - *Wiener Klinische Wochenschrift* 1940, n° 49, p. 1.009).
- MARCHAND. — *Rapport sur les encéphalites psychosiques, étude anatomo-clinique*. (Congrès des médecins aliénistes et Neurologues à Rabat, 1933).
- MARCHAND et COURTOIS. — *L'encéphalite psychosique aigue hémorragique*. (*Annales Médico-Psychologiques*, oct. 1934).
- G. MARINESCO. — *Bulletin Acad. Méd. Paris*, 15 fév. 1938.
- MOSINGER, OLLIVIER et BONToux. — *Communication à la Société de Biologie*, Mai-Juin 1939.

- MERLAND et OLLIVIER. — *Vitamine C et encéphalite psychosique azotémique*. (Gazette des Hôpitaux, 17 mai 1939).
- MILLOT. — *Contribution à l'étude des encéphalites psychosiques. Essais thérapeutiques*. (Thèse de Nancy, 1937)
- MOURIQUAND. — *Précarance et Neuropsychiatrie*. (Revue Neurologique 1936, n° 2).
- OLLIVIER. — *La vitamine C, sa détection par la méthode histochimique au niveau du système nerveux*. (Thèse de Marseille 1939).
- OMBRAS. — *Encéphalites psychosiques aiguës azotémiques curables*. (Thèse de Montpellier 1933).
- POUFFARY. — *Sur la forme grave de la confusion mentale, dite « idiopathique »*. (Thèse de Paris, 1933.)
- RÉGIS. — *Précis de Psychiatrie*. (Coll. Testut, Doin 1926).
- H. ROGER et M. SCHACHTER. — *Syndromes myasthéniques et prostigmine*. (Archives balkaniques de médecine et chirurgie n° 3, 1939, j. 357-366).
- SCHACHTER. — *La vitamine C et les myopathies*. (Archivos de Pediatría del Uruguay, 22 février 1940).
- SCHACHTER. — *Vitamine C et sclérose en plaques*. (Rev. de Méd. de Nancy, 1938, n° 2).
- TOULOUSE, MARCHAND et COURTOIS. — *L'encéphalite psychosique aiguë azotémique*. (Presse Médicale, avril 1930).
- TRENEL. — *Quelques observations sur le délire aigu (Phrenitis d'Hippocrate)*. (Paris Médical, 27 sep. 1930).
- P. VIGNE et R.-L. LOMBARD. — *Pellagre et vitamine C*. (Congrès Français de Médecine de Marseille, 1938.)
- E. WILLE. — *Vitamin C und Kohlehydratstoffwechsel*. (Deutsche med. Wochenschrift 1939, p. 1.117).



SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples, et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'ins'truction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime, si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



